

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы / Дедов И. И., Герасимов Г. А., Александрова Г. Ф. и др. — М., 1994.
2. Александров Ю. К. Пункционные методы в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы. — Ярославль, 1996.
3. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1989.
4. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана. — М., 2000.
5. Бомаш Н. Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 1981.
6. Бондаренко А. Л. HLA и болезни. — Киров, 1999.
7. Броциштейн М. Э. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 3. — С. 30—37.
8. Герасимов Г. А. // Клини. лаб. диагн. — 1998. — № 6. — С. 25—34.
9. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. // Там же. — № 5. — С. 35—41.
10. Гончаров В. П. // Там же. — 1995. — № 3. — С. 31.
11. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы. — М., 1999.
12. Клиническая эндокринология / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
13. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. — М., 1996.
14. Петунина Н. А., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 4. — С. 30—35.
15. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1986.
16. Свириденко Н. Ю., Крюкова И. В., Кеда Ю. М. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 21—24.
17. Сметанина Л. И. // Лечащ. врач. — 1998. — № 2. — С. 18—19.
18. Цыб А. Ф., Паришин В. С. и др. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 1997.
19. Abrams P., De Leeuw I. et al. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13, N 5. — P. 415—419.
20. Chang C. C., Huang C. N., Chuang L. M. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 44—48.
21. Chuang L. M., Wu H. P. et al. // Hum. Immunol. — 1998. — Vol. 59, N 3. — P. 176—182.
22. Djilali-Saiah I., Bertin E. et al. // Hum. Immunol. — 1998. — Vol. 59, N 3. — P. 176—182.
23. Dorman J., Kramer M. K. et al. // Gac. Méd. Mex. — 1997. — Vol. 133, N 1. — P. 97—103.
24. Doufas A. G., Mastorakos G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140, N 6. — P. 505—511.
25. Endocrinology / Ed. L. J. De Groot. — 1989.
26. Hansen D., Bennedbask F. N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 512—518.
27. Klein M., Picard E. et al. // J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 161, N 1. — P. 41—49.
28. Lorini R. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 9, N 1. — P. 89—94.
29. Luca I. C., Zamfir C. // Rev. Med.-Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 1998. — Vol. 102, N 3—4. — P. 150—151.
30. Maugendre D., Massart C. et al. // Diabete and Metab. — 1997. — Vol. 23, N 4. — P. 302—307.
31. McCanlies E., O'Leary L. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1548—1551.
32. Mitsiades N., Poulaki V. et al. // Ibid. — N 6. — P. 2199—2203.
33. Papanastasiou L., Alevizaki M. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 6. — P. 493—497.
34. Pedersen O. M., Aardol N. P. et al. // Ibid. — N 3. — P. 251—259.
35. Rose N. R., Rasooly L. et al. // Environ. Hlth Perspect. — 1999. — Vol. 107. — P. 749—752.
36. Simescu M., Varcui M. et al. // The Thyroid Gland. — 1998. — N 2. — P. 35—43.
37. Smithson M. J. // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15, N 2. — P. 148—150.
38. Thomas H. E., Kay T. W. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2000. — Vol. 16. — P. 251—261.
39. Watanable H., Inaba M. et al. // Autoimmunity. — 1999. — Vol. 31, N 4. — P. 273—282.
40. Zantut-Wittmann D. E., Boechat L. H. et al. // S. Paulo Med. J. — 1999. — Vol. 117, N 4. — P. 161—164.

Поступила 16.05.01

© И. А. ЛЕВЧЕНКО, В. В. ФАДЕЕВ, 2002

УДК 616.441-008.64-039.52(048.8)

И. А. Левченко, В. В. Фадеев

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПОТИРЕОЗ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Определение и классификация

Субклинический гипотиреоз (СГ) — клинический синдром, обусловленный стойким пограничным снижением уровня тиреоидных гормонов в организме, при котором определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ [24, 26, 44].

Считается, что значительно повышенный уровень ТТГ свидетельствует уже о манифестном (явном) гипотиреозе, даже если уровень T_4 определяется в пределах нормы [30, 55, 64], что при ТТГ > 10 мЕд/л встречается достаточно редко.

Понятия "субклинический гипотиреоз" и "тиротоксикоз" стали широко использовать в клинической эндокринологии на протяжении последних десятилетий. Предпосылкой к этому стало внедрение высокочувствительного метода определения уровня ТТГ и широкое использование определения свободной фракции T_4 .

Представление о субклиническом нарушении функции щитовидной железы базируется на харак-

тере взаимоотношения продукции ТТГ и T_4 , основанном на принципе отрицательной обратной связи. Между изменениями уровней ТТГ и T_4 имеется логарифмическая зависимость, согласно которой даже небольшое, еще в пределах нормальных значений, снижение уровня T_4 приводит к многократному повышению уровня ТТГ. Таким образом, уровень ТТГ более чувствительно отражает функцию щитовидной железы и является тестом первого уровня для ее исследования.

В последнее время начинает широко использоваться следующая классификация гипотиреоза, которая в отличие от предшествующих лишена субъективизма, поскольку базируется преимущественно на данных гормональных исследований. Гипотиреоз по степени тяжести подразделяется на

1. Субклинический (уровень ТТГ повышен, уровень T_4 в норме).

2. Манифестный (уровень ТТГ повышен, уровень T_4 снижен): а) компенсированный; б) декомпенсированный.

3. Осложненный (кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза).

Из классификации следует, что манифестный гипотиреоз и СГ отличаются друг от друга только по уровню T_4 : при СГ он в норме, при манифестном — снижен. В обоих случаях определяется повышение уровня ТТГ.

Термин "субклинический" в буквальном смысле означает отсутствие каких-либо клинических проявлений заболевания. На самом деле наличие или отсутствие симптомов зависит от внимания врача, ведущего расспрос, и отношения пациента даже к незначительным изменениям в своем организме. Врачи часто не обращают внимания на такие жалобы больного, как небольшое снижение работоспособности, плохое настроение, нарушение сна. Сами больные привыкают к периорбитальным отекам, списывая их на усталость, бессонницу. Пожилые пациенты сонливость, вялость, медлительность, забывчивость, сухость кожи и другие симптомы объясняют возрастными изменениями в организме.

Такие симптомы очень часто связывают с гипотиреозом не при первичном осмотре, а уже после обнаружения соответствующих гормональных сдвигов при лабораторном исследовании, которое нередко проводят при отсутствии явных подозрений на гипотиреоз. Аналогичным образом ряд симптомов удается ретроспективно выявить и при СГ. Именно поэтому некоторые авторы считают термин "субклинический" не вполне правильным и предлагают термин "минимальная тиреоидная недостаточность" [47].

Эпидемиология

СГ — достаточно распространенное состояние (табл. 1). Он примерно в 3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин (табл. 2). По данным Фраммингемского исследования, из обследованных 892 мужчины и 1256 женщин старше 60 лет СГ был выявлен у 126 (5,9%), причем среди женщин почти в 2 раза чаще (7,7% против 3,3%) [66].

СГ встречается в популяции значительно чаще манифестного гипотиреоза. Если распространенность манифестного первичного гипотиреоза со-

ставляет 0,3—1,1%, СГ встречается у 1,2—15% населения в зависимости от пола и возраста [79].

P. Drinka и W. Nolten [28] изучали распространенность манифестного гипотиреоза и СГ. Обследовав 434 мужчины и 137 женщин в возрасте 60 лет и старше, авторы выявили манифестный гипотиреоз у 3 мужчин и 2 женщин. СГ был диагностирован у 42 (9,7%) мужчин и 20 (14,6%) женщин. У всех пациентов с манифестным гипотиреозом, а также у 12 (34%) из 35 мужчин и 12 (67%) из 18 женщин с СГ определялись антитиреоидные антитела.

У лиц, имеющих высокий уровень ТТГ, антитиреоидные антитела обнаруживаются чаще, чем у лиц с нормальным уровнем ТТГ [35]. За 1 год в 5—15% случаев СГ переходит в манифестный [79].

Распространенность СГ увеличивается с возрастом. Так, у женщин старше 40 лет СГ обнаруживается в 4,3%, а в возрасте 50—60 лет — в 5,9% случаев [79]. D. Vemben и соавт. [17] изучали распространенность гипотиреоза у пациентов в возрасте от 60 до 97 лет. Из 283 пациентов (205 женщин и 78 мужчин) СГ (ТТГ > 5 мЕд/мл) был выявлен у 14,6% женщин и 15,4% мужчин.

По данным 20-летнего Викгемского (Whickham) исследования, риск развития гипотиреоза напрямую зависит от исходного уровня ТТГ [74]. Взаимоотношение риска развития гипотиреоза (Р) и исходного уровня ТТГ описывается следующим уравнением:

$$\ln\{P/(1-P)\} = b_0 + b_1 \cdot \ln\text{ТТГ} + 0,027 \cdot \text{возраст} (+1,79).$$

1,79 прибавляется при повышенном уровне антител к щитовидной железе.

При уровне ТТГ < 2 мЕд/л $b_0 = -5,02$; $b_1 = 0,3$.

При уровне ТТГ ≥ 2 мЕд/л $b_0 = -6,38$; $b_1 = 1,97$.

Так, риск развития гипотиреоза на протяжении последующих 20 лет у женщины 40 лет с уровнем ТТГ 2,1 мЕд/л составляет менее чем 1 к 50. По данным этого исследования, риск развития манифестного гипотиреоза у женщины при условии обнаружения у нее повышенного уровня ТТГ в сочетании с повышенным титром антител к щитовидной железе составляет 4,3% в год, при изолированном повышении уровня ТТГ — 2,6% в год, а при изолированном повышении уровня антитиреоидных антител — всего 2,1% в год.

Диагностика

Диагностика СГ проста и конкретна. Единственный критерий, на основании которого ставят этот диагноз, — нормальный уровень T_4 и умеренно повышенный уровень ТТГ (от 4,01 до 10 мЕд/л при норме 0,4—4 мЕд/л). Уровень T_3 никакого значения в диагностике не имеет. Следует заметить, что уровень T_3 при гипотиреозе имеет тенденцию снижаться позже, чем T_4 . В ряде случаев при гипотиреозе уровень T_3 может быть даже несколько повышенным в результате компенсаторной активации дейодирования T_4 в биологически более активный T_3 в периферических тканях. Таким образом, необходимым и достаточным исследованием для оценки функции щитовидной железы является определение уровня ТТГ с помощью высокочувствительных методов [55]. Исследование уровня ТТГ (5,9\$) оказывается дороже определения уровня свободного T_4 (4,6\$), но более высокая стоимость исследования возмещается, как указывалось, большей клинической информативностью [59].

Таблица 1

Распространенность СГ у лиц обоего пола

Источник	Год публикации	Страна	Распространенность в популяции, %
C. Wang, L. Crapo [76]	1997	США	1,3—10,3
W. Wiersinga [79]	1995	Нидерланды	6,0
G. Cushing [26]	1993	США	2,5—10
C. Sawin [67]	1995	США	4—8

Таблица 2

Распространенность СГ среди мужчин и женщин

Источник	Год публикации	Распространенность, %	
		женщины	мужчины
W. Tunbridge и соавт. [72]	1997	7,5	2,8
C. Wang, L. Crapo [76]	1997	3,0—13,6	0,7—5,7
J. Staub и соавт. [68]	1992	7,5	3,0

Таблица 3

Распространенность СГ у лиц с антитиреоидными антителами

Источник	Год публикации	Страна	Число обследованных с антитиреоидными антителами	Среди них имели СГ	
				абс.	%
L. Chiovato и соавт. [22]	1993	Италия	94	27	28,7
R. Litta-Modignani и соавт. [55]	1991	Италия	67	20	29,8
F. Matsuzuka и соавт. [56]	1993	Япония	119	16	13,4
M. Hasegawa и соавт. [40]	1990	Япония	181	44	24,3

Этиология

Этиология СГ достаточно разнообразна и совпадает с таковой для манифестного гипотиреоза. В большинстве случаев СГ развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита [26, 64, 69]. Это подтверждают работы многих авторов (табл. 3). I. Szabolcs и соавт. [70] изучали распространенность СГ у пожилых людей в возрасте 78—81 года, проживающих в регионах с различным потреблением йода. Всего было обследовано 346 человек, проживающих в йоддефицитном регионе (Северная Венгрия), в регионе с достаточным потреблением йодированной соли (Словакия) и в регионе с высоким потреблением йода (Восточная Венгрия). Были получены следующие результаты (табл. 4). Приведенные данные еще раз подчеркивают, что умеренный дефицит йода в той или иной местности не сопровождается увеличением распространенности даже СГ. Основной причиной гипотиреоза являются именно аутоиммунные тиреопатии. Здесь следует заметить, что в настоящее время отсутствуют однозначные данные о том, что введение массовой йодной профилактики сопровождается ростом распространенности аутоиммунных тиреопатий и гипотиреоза и что в регионах с умеренным йодным дефицитом аутоиммунные тиреопатии менее распространены, чем в регионах с достаточным потреблением йода. Так, в крупном популяционном исследовании P. Laurberg и соавт. [51], изучавшем структуру тиреоидной патологии у пожилого населения Ютландии в Дании (регион умеренного йодного дефицита; медиана йодурии 38 мкг/л) и Исландии (регион с достаточным йодным обеспечением; медиана йодурии 150 мкг/л), было показано, что распространенность носительства повышенного титра антитиреоидных антител оказалась в 2 раза выше в йоддефицитной Ютландии.

Исследования, демонстрирующие повышение в популяции распространенности аутоиммунных тиреопатий и декомпенсации функциональной автономии щитовидной железы на фоне массовой йодной профилактики, подчеркивают, что польза йодной профилактики, которая приводит к ликвидации в популяции йоддефицитных заболеваний, значительно превышает ее возможный риск.

Другими причинами СГ могут быть ранее перенесенная операция на щитовидной железе или лечение радиоактивным йодом по поводу тиреотоксикоза [78]. После операции или лечения радиоактивным йодом остается малое количество функционирующей ткани щитовидной железы, что может привести к развитию СГ. Частота развития ги-

Таблица 4

Распространенность СГ в регионах с различным потреблением йода (I. Szabolcs и соавт., 1997)

Потребление йода	Низкое	Достаточное	Высокое
Медиана йодурии, мкг/л	42	104	239
Регион	Северная Венгрия	Словакия	Восточная Венгрия
Распространенность, %:			
СГ	4,2	10,4	23,9
манифестного гипотиреоза	0,8	1,5	7,6
Частота выявления антитиреоидных антител, %	19,3	24,4	22,8

потиреоза после операции напрямую зависит от объема хирургического вмешательства. В. Г. Плешков и соавт. [8] выявили четкую закономерность между объемом тиреоидного остатка и уровнем тиреоидных гормонов и ТТГ. СГ был диагностирован при объеме оставленной тиреоидной ткани 4—7 см³ у 8 из 15 женщин. При объеме тиреоидного остатка более 7 см³ гипотиреоз не был выявлен, а при объеме культи менее 4 см³ у всех больных развился гипотиреоз.

Хотя сразу после операции часто сохраняется эутиреоз, СГ и манифестный гипотиреоз могут явиться отдаленными последствиями оперативного лечения. В. В. Кучер и А. М. Карякин [6] изучили отдаленные результаты операций на щитовидной железе на протяжении от 2 до 8 лет. У 16,5% из 313 пациентов, оперированных по поводу болезни Грейвса—Базедова (БГБ), был выявлен СГ. Это подтверждает и работа Ю. Б. Кириллова и соавт. [5], которые диагностировали СГ в отдаленном послеоперационном периоде у 11% из 164 прооперированных пациентов с БГБ. В. Busnardo и соавт. [20] изучили отдаленные результаты хирургического лечения БГБ у 93 пациентов в период с 1973 по 1980 г. Через 3 года СГ был диагностирован у 22% пациентов, а через 6 лет — лишь у 9%.

СГ может развиваться вследствие вовлечения щитовидной железы в патологический процесс при заболеваниях соседних органов (например, карциноме гортани) [80]. После радиотерапии по поводу злокачественной опухоли головы и шеи также возможно развитие СГ. S. Turner и соавт. [73] показали, что СГ развился у 9,5% из 84 пациентов, которым 5 лет назад была проведена радиотерапия по поводу злокачественной опухоли головы и шеи. D. Liening и соавт. [53] провели сравнительный анализ частоты развития СГ у пациентов после радиотерапии по поводу злокачественной опухоли головы и

шей и после комбинированного лечения (хирургическое лечение и радиотерапия). Результаты были следующими: СГ был выявлен у 26% пациентов после радиотерапии и у 65% после комбинированного лечения.

По мнению некоторых авторов, курение может ускорить манифестацию гипотиреоза у больных с антитиреоидными антителами. В. Muller и соавт. [58] обнаружили, что по сравнению с некурящими женщинами у курящих уровень ТТГ в среднем оказался значимо выше ($21,3 \pm 16,6$ мЕд/л против $12,7 \pm 7,2$ мЕд/л). Кроме того, у курящих определяется более высокий уровень общих липидов и липопротеинов низкой плотности — ЛПНП (на 16 и 28% соответственно).

У лиц с явным аутоиммунным тиреоидитом приемом йодсодержащих препаратов (амиодарон, йодид калия) может ускорить манифестацию СГ. Представляет интерес работа W. Reinhardt и соавт. [62]. В исследование было включено 40 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (высокий уровень антител к щитовидной железе в сочетании с характерным изменением ее эхо-структуры) и эутиреозом, которые проживали в регионе с легким йодным дефицитом. Пациентам назначали йодид калия в суточной дозе 250 мкг сроком на 2—13 мес (в среднем на 4 мес). В контрольную группу вошли 43 аналогичных пациента. В группе, получавшей йодид калия, у 7 пациентов развился СГ, у 1 — манифестный гипотиреоз, у 1 — тиреотоксикоз. После отмены йода функция щитовидной железы нормализовалась у 3 больных с СГ и у 1 пациентки с тиреотоксикозом. В контрольной группе СГ развился только у 1 из 43 больных. Авторы обращают внимание на тот факт, что назначение йодида калия больным с явным аутоиммунным тиреоидитом в относительно небольшой дозе (250 мкг/сут) вызвало не выраженные, но существенные нарушения функции щитовидной железы.

По мнению N. Linder и соавт. [54], длительное наружное применение йодсодержащих антисептиков в ряде случаев может привести к развитию СГ. Авторы определили уровни ТТГ у недоношенных младенцев после применения йодсодержащих антисептиков и антисептиков, содержащих хлоргексидин. В первом случае уровень ТТГ составил 15,4 мЕд/л (у 13,7% младенцев уровень ТТГ превышал 30 мЕд/л), во втором — 7,8 мЕд/л. Также была выявлена положительная корреляция между уровнем ТТГ и площадью дезинфекции йодсодержащими антисептиками.

В некоторых случаях невозможно выявить этиологию СГ даже с использованием всех доступных методов.

Клиническая картина

О клинической картине СГ можно говорить только ретроспективно, поскольку, как правило, выраженная клиническая симптоматика отсутствует либо она неспецифична. Имеющиеся жалобы связываются с гипотиреозом только после обнаружения гормональных изменений. Хотя по определению СГ асимптоматичен, у 25—50% пациентов наблюдаются умеренные, но характерные для гипотиреоза признаки [26]. При СГ выявлены нарушения со стороны многих органов и систем.

Нервная система

Чаще всего страдает эмоциональная сфера. Головной мозг чрезвычайно чувствителен к дефициту тиреоидных гормонов в организме. Это проявляется подавленным настроением, необъяснимой тоской, выраженной депрессией (табл. 5).

R. Joffe и A. Levitt [44] обследовали 139 пациентов с униполярной депрессией. У 19 из них был диагностирован СГ. Авторы пришли к выводу о том, что депрессия при СГ отличается от таковой без СГ присутствием чувства паники и более "бедным" ответом на лечение антидепрессантами. Исследование R. Howland [42] подтверждает связь между гипотиреозом и рефрактерной к лечению депрессией. У 52% пациентов с депрессией, рефрактерной к лечению, был диагностирован СГ.

При СГ снижается познавательная функция, ухудшаются память и внимание, явно или скрыто снижается интеллект [38]. F. Monzani и соавт. [57] в своих работах оценивали нейропсихологические и поведенческие особенности у больных с СГ и в контрольной группе. При оценке по шкале Векслера (Wechsler Memory Scale) авторы обнаружили снижение памяти ($MQ = 89,1 \pm 2,9$; $p = 0,002$) у пациентов с СГ. Определение индекса Кроуна и Криспа (Crown and Crisp Experiential Index) показало незначительное различие по шкалам истерии ($p = 0,03$), беспокойства ($p = 0,05$), соматических нарушений ($p = 0,0005$) и депрессии ($p = 0,002$) у больных СГ и в контрольной группе. В целом индекс Кроуна и Криспа был выше у больных СГ ($42,0 \pm 3,8$; $p = 0,005$). После назначения заместительной терапии L-тироксинном эти нарушения исчезли.

I. Baldini и соавт. [15] обнаружили у больных СГ ухудшение логической памяти (по сравнению с больными с эутиреоидным зобом) и не выявили у них аффективных нарушений. По мнению многих авторов, СГ не является причиной развития депрессии, но он может снижать порог развития депрессивных состояний [42, 44].

Сердечно-сосудистая система и липидный обмен

Существует много работ, посвященных влиянию СГ на липидный обмен и состояние сердечно-сосудистой системы. При биохимическом исследовании у больных СГ выявляется дислипидотеинемия

Таблица 5

Депрессии при СГ

Источник	Год публикации	Страна	Распространенность депрессий, %	
			при СГ	у лиц контрольной группы (без СГ)
R. Howland [42]	1993	США	52	8—17
J. Haggerty и соавт. [37]	1993	США	56	20
R. Kraus и соавт. [48]	1997	США	38	6

мия. В. Л. Воронцов и соавт. [2] выявили повышенный уровень ТТГ у 12,56% пациентов, страдающих гиперлипидемией. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с СГ снижен уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышен уровень ЛПНП, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, увеличен индекс атерогенности [27, 61, 68].

A. Gupta и R. Sinha [36] обнаружили более высокий уровень холестерина у пациентов с СГ по сравнению со здоровыми лицами ($192,13 \pm 47,40$ и $157,63 \pm 37,69$ мг% соответственно). A. Kung и соавт. [49] выявили нарушения липидного обмена у 50% больных СГ по сравнению с 20,8% в контрольной группе: повышение уровней аполипопротеина А-1 и аполипопротеина В, повышенное отношение уровня общего холестерина к уровню холестерина ЛПВП и соотношение уровней общего холестерина ЛПНП и ЛПВП. Уровень ТТГ положительно коррелировал с соотношением уровней общего холестерина и холестерина ЛПВП.

По данным D. Pallas и соавт. [61], у 22 (25%) из 87 человек с гиперхолестеринемией тест на анти-тиреоидные антитела был положительным по сравнению с 5 (6%) в контрольной группе. Кроме того, у 8 человек с гиперхолестеринемией был выявлен СГ (ТТГ больше 5 мЕд/л), ранее не диагностированный. У пациентов с гиперхолестеринемией уровень ТТГ в среднем был выше, чем в контрольной группе, даже после исключения лиц с повышенными титрами анти-тиреоидных антител. Была найдена положительная корреляция между уровнями холестерина и ТТГ. В. Л. Воронцов и О. И. Смирнова [3] в своей работе отметили высокий риск развития атеросклероза при гипотиреозе у лиц в возрасте 50 лет и старше, причем у мужчин он оказался выше, чем у женщин. Гиперхолестеринемия при СГ не поддается лечению диетой, статинами и другими гиполипидемическими препаратами, при этом эффективно корректируется при назначении препаратов тиреоидных гормонов.

Помимо изменений липидного обмена, при СГ выявляется снижение уровня эндотелиальной вазодилатации (маркера раннего атеросклероза). J. Lekakis и соавт. [52] с помощью высокоразрешающего УЗИ установили отрицательную корреляцию между эндотелийзависимой вазодилатацией и уровнем ТТГ. Эндотелиальная вазодилатация была самой высокой у лиц с уровнем ТТГ в пределах 0,4–2,0 мЕд/л ($11,8 \pm 2,7\%$), ниже — при уровне ТТГ от 2,01 до 4,0 мЕд/л ($6,8 \pm 2,9\%$), еще ниже — у пациентов с СГ и уровнем ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л ($5,2 \pm 6,2\%$) и самая низкая — у пациентов с уровнем ТТГ более 10,0 мЕд/л.

E. Nystrom и соавт. [60] в своем исследовании показали, что у пациентов с СГ отмечается удлинение интервалов между систолами, но после назначения L-тироксина отмечается положительная динамика. Для СГ характерны и другие кардиоваскулярные расстройства: альтерация в систолу, нарушение ритма и проводимости [64].

По мнению некоторых авторов, довольно часто единственным клиническим проявлением гипотиреоза являются нарушения ритма и проводимости, нередко "резистентные" к антиаритмической терапии [1].

Интересна работа Л. А. Панченковой и соавт. [7], которые оценивали состояние сердечно-сосудистой системы у больных ИБС с СГ и при эутиреозе. Авторы отметили большее количество эпизодов горизонтальной депрессии сегмента ST и большее значение максимальной глубины депрессии сегмента ST в течение суток у больных ИБС с СГ по сравнению с пациентами с эутиреозом (15,3 против 2,6 и 1,16 против 0,43 соответственно). Кроме того, в группе больных ИБС в сочетании с СГ были выявлены признаки безболевого ишемии миокарда в 50% случаев и существенное повышение показателей диастолического артериального давления.

Репродуктивная система

Гипотиреоз является частой причиной вторичной гиперпролактинемии. Сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом известно в литературе под названием синдрома Ван Вика—Росса—Геннеса. Классическое объяснение феномена гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе заключается в том, что сниженный уровень тиреоидных гормонов вызывает по принципу "обратной связи" гиперпродукцию тиролиберина, что приводит к повышению секреции не только ТТГ, но и пролактина. Частота развития гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе, по данным разных авторов, представлена в табл. 6.

Даже СГ может явиться причиной развития нарушения менструальной функции и бесплодия [75]. Е. А. Соснова и И. П. Ларичева [10], обследуя женщин репродуктивного возраста с гипотиреозом различной степени тяжести, не выявили корреляционной связи между уровнями ТТГ, T_4 и пролактина. В противоположность этому В. В. Потин и соавт. [9] установили корреляционную связь между уровнем ТТГ и концентрацией пролактина и между уровнем T_4 и концентрацией пролактина у женщин с нормопролактинемией и первичным гипотиреозом, в то время как у пациенток с гиперпролактинемией такая связь отсутствовала.

M. Bals-Pratsch и соавт. [16] выявили СГ у 29 из 118 пациенток с бесплодием. A. Tolino и соавт. [71] обследовали 25 женщин (в возрасте 22–26 лет) с бесплодием и гиперпролактинемией. Среди обследованных у 7 (28%) женщин был обнаружен СГ.

Изменения других органов и систем

При гипотиреозе закономерно развиваются изменения картины крови, наиболее часто гипохромная анемия. В работе L. Duntas и соавт. [29] гипо-

Таблица 6

Гиперпролактинемия при первичном гипотиреозе

Источник	Год публикации	Гиперпролактинемия у пациенток с гипотиреозом, %
P. Contreras и соавт. [23]	1981	88 при спонтанном, 33 при послеоперационном
S. Franks и соавт. [31]	1975	57
K. Katevuo и соавт. [45]	1985	25

хромная анемия была обнаружена в 15,7—29,8% случаев.

М. Santanni и соавт. [21] обнаружили взаимосвязь между внутриглазным давлением и СГ. Всего было обследовано 29 пациентов с СГ и 24 пациента контрольной группы. У пациентов с гипотиреозом внутриглазное давление в обоих глазах было выше по сравнению с таковым у лиц контрольной группы.

Г. Benfari и соавт. [18] установили связь между СГ и повышенным риском развития отека Рейнке. Из 28 обследованных пациентов, имеющих полипозную дистрофию голосовых связок, у 22 был диагностирован СГ.

В ряде других работ у пациентов с СГ были выявлены повышенная утомляемость мышц, миалгии, мышечные подергивания [19], снижение рефлекса стремянки (акустический рефлекс) [34].

Лечение

В связи с тем что при СГ уровень свободного T_4 остается в пределах нормы, возникает закономерный вопрос о том, есть ли необходимость в дополнительном назначении T_4 с целью нормализации уровня ТТГ. Для того, чтобы ответить на этот вопрос, необходимо решить, является ли СГ патологией или это только лабораторный феномен. По мнению Р. Флетчера и соавт. [11], существует 3 критерия оценки какого-либо состояния как патологического.

1. Патология — это необычное состояние. Если привести в качестве примера такое заболевание, как сахарный диабет, то уровень гликемии в цельной капиллярной крови натощак более 6,1 ммоль/л для абсолютно здоровых людей нехарактерен.

2. Патология — это болезнь. При гликемии натощак более 6,1 ммоль/л уже могут встречаться поздние осложнения диабета.

3. Патология — значит поддающаяся лечению. В нашем примере нормализация гликемии предотвращает развитие и прогрессирование поздних осложнений.

Соответствует ли СГ этим критериям заболевания? Судя по всему, да. Во-первых, повышение уровня ТТГ более 4 мЕд/л — это необычное состояние, поскольку уровень ТТГ, равный 4 мЕд/л, встречается не более чем у 5% здоровых людей. Кроме того, у большинства здоровых людей уровень ТТГ находится в нижних пределах нормальных значений этого показателя. Сам по себе повышенный уровень ТТГ никакого патологического значения не имеет, но он является маркером снижения секреторной способности щитовидной железы. Как мы уже говорили, уровни ТТГ и T_4 находятся в логарифмической зависимости: даже при минимальном снижении уровня T_4 отмечается многократное повышение уровня ТТГ. Кроме того, у лиц с повышенным уровнем ТТГ чаще выявляются высокие уровни антитиреоидных антител.

В соответствии со вторым критерием, как было показано выше, уже при СГ выявляются нарушения со стороны различных органов и систем. И, наконец, в-третьих, многочисленные исследования показали, что назначение заместительной терапии

L-тироксина уже на стадии СГ приводит к нормализации описанных метаболических сдвигов.

Р. Arem и W. Patsch [14] в процессе лечения 13 пациентов с СГ отметили снижение уровней атерогенных липопротеидов. Уже через 2 мес после назначения L-тироксина снизились уровни общего холестерина (с 213 ± 12 до 186 ± 12 мг/дл) и ЛПНП (с 143 ± 12 до 112 ± 12 мг/дл).

При назначении заместительной терапии тироксином пациентам с СГ отмечаются улучшение памяти и познавательных функций ($MQ = 99,9 \pm 4,0$ против $MQ = 89,1 \pm 2,9$), исчезновение чувства беспокойства ($p = 0,04$ против $p = 0,002$) [57].

В случае повышения внутриглазного давления при СГ после назначения L-тироксина оно снижалось [21].

Д. Соорег и соавт. [24] обследовали 33 пациентов с СГ в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение года. В группе пациентов, получавших L-тироксин, показатели липидного обмена и продолжительность систолы не изменились, но у 5 пациентов, у которых исходно нарушения были более выраженными, длительность систол нормализовалась. Улучшение наступило у 8 из 14 пациентов, получающих L-тироксин, и у 3 из 12, получавших плацебо. По мнению Д. Соорег и соавт., назначение L-тироксина целесообразно больным СГ с нарушенной сократительной функцией миокарда или с симптомами, характерными для гипотиреоза.

Е. Nystrom и соавт. [60] провели рандомизированное испытание, в котором изучали применение L-тироксина у 20 женщин старше 50 лет с уровнем ТТГ 4—15 мЕд/л. Через 6 мес средний показатель по шкале выраженности симптомов улучшился на 1,81 балла, что соответствовало исчезновению 1 симптома у 1 больного. По представленным объективным и субъективным данным состояние 4 (24%) из 19 больных, получавших L-тироксин, улучшилось, а 2 (12%) — ухудшилось.

В двойном слепом рандомизированном исследовании R. Jaeschke и соавт. [43] участвовали 37 пациентов, получавших L-тироксин или плацебо. Одной из целей работы была оценка качества жизни, связанного с заболеванием (health-related quality of life). Через 6 мес в группе, получавшей L-тироксин, у 8 больных наступило улучшение, у 3 — ухудшение качества жизни, состояние остальных 5 больных не изменилось. В группе плацебо объективное улучшение отмечено у 11 больных, ухудшение — у 1, состояние 4 больных не изменилось. Через 11 мес в группе, получавшей L-тироксин, наблюдалось небольшое, но значимое улучшение кратковременной памяти, однако показатели по шкале Купера (Соорег) и качество жизни не изменились.

Одним из аргументов против назначения терапии L-тироксина при СГ являются данные о том, что больные, получающие препараты тиреоидных гормонов, имеют повышенный риск развития остеопороза [39]. D. Ross [63] в своих работах приводит данные о том, что при краткосрочном (6—12 мес) лечении манифестного гипотиреоза плотность кости снижается на 5—13%. В одном из его исследований изучали минеральную плотность костной ткани (МПК) у 17 женщин постменопаузы

зального возраста с СГ. В группе пациенток, получавших терапию L-тироксина (72 ± 27 мкг), уровень ТТГ был несколько выше ($9,8 \pm 3,3$ мЕд/мл против $8,4 \pm 2,7$ мЕд/мл), чем в группе женщин, не получавших заместительной терапии. Через 14 мес от начала исследования МПК уменьшалась на $1,8 \pm 3,2\%$ в группе женщин, не получавших терапии, и на $0,5 \pm 4,1\%$ у пациенток, принимающих L-тироксин. При денситометрии поясничного отдела позвоночника у нелеченых пациенток отмечалось снижение МПК на $0,7 \pm 2,9\%$, а у пациенток, получающих заместительную терапию, плотность кости повысилась на $0,1 \pm 4,75\%$. Следовательно, назначение заместительной терапии L-тироксина при СГ не приводит к краткосрочному снижению МПК, которое может наблюдаться после назначения заместительной терапии при манифестном гипотиреозе.

Многие исследователи, такие как G. Fenzi [30], M. Surks и E. Ocampo [69], A. Weetman [77], M. Danese [27] и др., во всех случаях СГ рекомендуют назначение заместительной терапии. Другие авторы относятся к этому более консервативно. Например, M. Samuels [65] подходит к этой проблеме двойственно, т. е. рекомендует лечение L-тироксина, но не во всех случаях, а в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Некоторые авторы даже в отсутствии гиперхолестеринемии и других показаний предлагают проведение пробного курса заместительной терапии тироксином. Они рассчитывают на то, что самочувствие больных улучшится, у них прибавятся силы, улучшится настроение. При этом предполагается, что уровень T_4 до лечения недостаточен для поддержания эутиреоза (даже если T_4 находится в пределах популяционной нормы). К сожалению, в этой ситуации трудно отличить эффект собственно L-тироксина от психогенного эффекта лечебного вмешательства. Поэтому многие авторы не рекомендуют назначать L-тироксин при бессимптомном гипотиреозе, а предпочитают наблюдать за пациентом, проверяя функцию щитовидной железы каждые 4–6 мес. Заместительная терапия назначается в том случае, когда на фоне дальнейшего повышения уровня ТТГ снижается уровень T_4 и появляются четкие клинические признаки гипотиреоза [4]. Такой подход позволяет избежать назначения L-тироксина при заболеваниях, сопровождающихся транзиторным гипотиреозом, например, при молчащем (безболевым) тиреоидите, который, как и СГ, может не иметь никаких клинических проявлений. Стойкое повышение уровня ТТГ будет свидетельствовать о стойком СГ. Следует заметить, что назначение заместительной терапии тироксином уже при первом выявлении СГ может оказать неблагоприятное психологическое влияние на пациента. В этой ситуации пациент нередко начинает связывать любые возникающие у него неприятные ощущения и симптомы с имеющимся заболеванием щитовидной железы. Попытки врача отменить терапию тироксином могут встретить активное сопротивление такого пациента. В связи с этим мы не рекомендуем назначение заместительной терапии до тех пор, пока не будет выявлен стойкий характер СГ. Как будет сказано ниже, ис-

ключение в этом плане могут составлять беременные женщины.

Веским основанием для назначения T_4 может быть сочетание СГ с увеличением объема щитовидной железы и высоким титром циркулирующих антитиреоидных антител [13]. Целью лечения является нормализация уровня ТТГ, что достигается назначением тироксина в дозе 1 мкг на 1 кг массы в день (50–75 мкг). При явном увеличении щитовидной железы речь может идти о супрессивной терапии L-тироксина, целью которой является подавление уровня ТТГ до нижней границы нормы.

Если назначение тироксина молодым пациентам с СГ особых опасений, как правило, не вызывает, то заместительная терапия СГ у пожилых пациентов, у которых это состояние чаще всего и встречается, вызывает наибольшие дискуссии. Совершенно очевидно, что не всякая даже явная патология требует терапевтического вмешательства, особенно в тех ситуациях, когда это вмешательство несет больший риск для пациента, чем сама болезнь. В этом плане наиболее опасно назначение L-тироксина больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь с аритмиями сердца. Если в этой ситуации принято решение о назначении L-тироксина, препарат назначают в минимальной исходной дозе под контролем показателей гемодинамики.

Скрининговое обследование

Если мы признаем важное клиническое значение СГ, то закономерно возникает вопрос о необходимости его активного выявления. Как неоднократно указывалось, СГ не имеет специфических клинических проявлений, поэтому его диагностика по сути подразумевает определение уровня ТТГ без особых оснований, т. е. возникает вопрос о целесообразности скринингового исследования уровня ТТГ у взрослого населения. То же самое относится не только к СГ, но и к манифестному гипотиреозу, который имеет много клинических "масок", в связи с чем его клиническая диагностика бывает затруднительной. В 1-й год от начала заболевания правильный диагноз ставят в 34% случаев, а у 9% больных до начала адекватного лечения проходит более 10 лет [12].

Единого мнения о целесообразности скрининга на гипотиреоз или, в более общей формулировке, на нарушение функции щитовидной железы у взрослых нет. Основным вопросом является экономическая эффективность поголового исследования уровня ТТГ у взрослого населения. A. Weetman [77] не рекомендует подвергать скринингу все здоровое взрослое население, в то время как M. Danese и соавт. [27] утверждают, что скрининговое обследование обойдется дешевле, чем лечение последствий вовремя не диагностированного гипотиреоза и рекомендует проводить скрининговое обследование у женщин старше 35 лет и у всех мужчин старше 50.

В 1998 г. был опубликован обзор Кокрановского общества, посвященный скринингу нарушений функции щитовидной железы у взрослых, составленный M. Hefland и C. Redfern [41]. Обзор выпол-

нен на основании 33 исследований, 23 из которых были контролируемы. Результаты многих этих работ цитировались нами выше. Проанализировав этот материал, авторы систематического обзора делают вывод о том, что эффективность лечения субклинических нарушений функции щитовидной железы пока не доказана. При объединении результатов нескольких рандомизированных исследований выяснилось, что среди больных СГ, которые имеют хотя бы один клинический симптом гипотиреоза, доля тех, кому лечение может принести пользу, колеблется от 0 до 28%. В результате применения L-тироксина выраженность симптомов гипотиреоза может уменьшиться у 1 из 8,3 женщины с уровнем ТТГ > 10 мЕд/л (1 из 519 женщин, прошедших скрининговое обследование). Используя скрининг, развитие явного гипотиреоза в течение 5 лет можно предотвратить у каждого 2-го больного с таким уровнем ТТГ (у 1 из 112 лиц, подвергнутых скринингу). При уровне ТТГ более 10 мЕд/л и повышенном исходном уровне холестерина последний может быть снижен на 8%. Скрининговая диагностика может принести пользу каждому 250-му обследованному. Чтобы предупредить 1 случай развития явного гипотиреоза в течение 5 лет, необходимо подвергнуть скринингу 100–333 лиц и лечить 4,3–14,3 больного.

В этом обзоре изучалась эффективность скрининга как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза. В связи с этим рекомендации распространяются на скрининг любых нарушений функции щитовидной железы. Авторы систематического Кокрановского обзора рекомендуют определение уровня ТТГ всем женщинам старше 50 лет, обратившимся к врачу. Если уровень ТТГ не определяется либо составляет 10 мЕд/л и более, необходимо определить уровень свободного T_4 , поскольку у каждой 71-й женщины старше 50 лет имеются нераспознанные явные нарушения функции ЩЖ, поддающиеся лечению. Женщинам моложе 50 лет и мужчинам скрининговое обследование не показано, поскольку в этих группах распространенность явных, но нераспознанных нарушений функции ЩЖ низка. В заключение авторы обзора указывают на то, что имеющиеся на сегодняшний день данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать лечение СГ или, наоборот, отказаться от него. Результаты рандомизированных испытаний, посвященных этой проблеме, неоднозначны. В комментариях к этому систематическому обзору D. Соорег [25] указывает, что его авторы не включили в анализ часть работ, которые могли бы сказаться на результатах метаанализа в пользу скрининга, в том числе работы самых последних лет.

В 2000 г. были опубликованы рекомендации по диагностике нарушений функции щитовидной железы Американской тиреологической ассоциации. Последняя рекомендует скрининговое исследование уровня ТТГ у всех взрослых в возрасте старше 35 лет с интервалом 5 лет [50]. Сторонником скрининга гипотиреоза у взрослых является D. Koutras [47]. Предлагается следующий вариант скрининга.

1. Определение уровня ТТГ должно проводиться у всех женщин старше 35 лет и мужчин старше 50 лет.

2. Если уровень ТТГ $\leq 0,40$ мЕд/л, необходимо определение уровней T_4 и T_3 для решения вопроса, о каком варианте тиреотоксикоза идет речь — субклиническом или явном.

3. Если уровень ТТГ составляет от 0,41 до 2,00 мЕд/л, дальнейшее определение уровня ТТГ проводится с интервалом 5 лет.

4. Если уровень ТТГ составляет от 2,01 до 5,00 мЕд/л, определяются антитиреоидные аутоантитела и T_4 .

А. Если уровень ТТГ находится в пределах 2,01–5,00 мЕд/л и тест на антитиреоидные антитела положительный, L-тироксин предлагается назначать тем, у кого ТТГ > 3,00 мЕд/л; при уровне ТТГ 2,01–3,00 мЕд/л исследование повторяется с интервалом 1–2 года.

Б. Если уровень ТТГ 2,01–5,00 мЕд/л и тест на антитиреоидные аутоантитела отрицательный, следует повторить анализы через 6 мес. Если уровень ТТГ превысит 4,00 мЕд/л более чем в 2 исследованиях, предлагается назначение L-тироксина как при гипотиреозе. Если уровень ТТГ составит 2,01–4,00 мЕд/л, обследование предлагается повторять каждые 1–2 года.

5. Если уровень ТТГ превышает 5,00 мЕд/л, рекомендуется заместительная терапия L-тироксином.

Тем не менее, с одной стороны, необходимо помнить о неоднозначных данных систематического Кокрановского обзора, а с другой — иметь в виду, что скрининг любого заболевания является проблемой национального здравоохранения, а не вопросом, который должен решать для себя отдельный врач. Рекомендации Американской тиреологической ассоциации во многом подразумевают систему страховой медицины США и, вероятно, позволят страховым компаниям внести определение уровня ТТГ в список рутинных исследований. Если принять во внимание тот факт, что одно исследование уровня ТТГ стоит около 5 долларов США, а скринингу рекомендуется периодически подвергать все взрослое население страны, рекомендовать скрининговое определение уровня ТТГ у взрослого населения при имеющейся в России экономической ситуации невозможно. Значительно более актуальной в области тиреологии социальной проблемой являются организация неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и массовая йодная профилактика и мониторинг йоддефицитных заболеваний.

Если вопрос о целесообразности тотального скрининга гипотиреоза у взрослых остается открытым, необходимость периодического исследования уровня ТТГ в группах риска развития гипотиреоза признается большинством исследователей. К факторам риска развития гипотиреоза можно отнести наличие антитиреоидных антител, эндокринные и неэндокринные аутоиммунные заболевания, облучение в анамнезе, любую патологию щитовидной железы или ее лечение в анамнезе, сахарный диабет, неустойчивость настроения, депрессивные состояния, снижение памяти, гиперхолестеринемия и гиперлипидемию, гиперпролактинемия, бесплодие, нарушения менструального цикла, снижение слуха, хромосомные аномалии (синдром Дауна, Шерешевского—Тернера, Клайнфелтера), прием

лекарственных препаратов, влияющих на функцию щитовидной железы (литий, амиодарон и др.), отек Рейнке, анемии, миалгии, миопатии.

Ситуацией, в которой необходима замена заместительной терапии L-тироксина не вызывает сомнений, является обнаружение субклинического гипотиреоза у беременных женщин. Популяционные исследования показали, что при скрининговом исследовании функции щитовидной железы СГ был выявлен у 2,5% женщин на ранних сроках беременности [46]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что даже СГ во время беременности сопровождается высоким риском пороков развития у плода и акушерских осложнений. В связи с этим большинство исследователей признают необходимость скринингового исследования уровня ТТГ и антител к пероксидазе тироцитов у всех беременных [32]. По мнению большинства экспертов, лечение СГ во время беременности не должно ничем отличаться от лечения манифестного гипотиреоза. При выявлении у беременной женщины как манифестного гипотиреоза, так и СГ ей сразу показано назначение полной заместительной дозы L-тироксина [33].

Число специалистов, придерживающихся концепции о необходимости лечения СГ, растет. Тем не менее окончательный ответ на вопрос о целесообразности назначения заместительной терапии при СГ могут дать крупные контролируемые исследования, которые до настоящего времени не проводились.

ЛИТЕРАТУРА

- Ванин Л. Н., Котова Г. А., Соколов С. Ф. // Материалы Юбилейной конференции, посвящ. 200-летию Российской военно-медицинской академии. — Томск, 1999. — С. 357—358.
- Воронцов В. Л., Смирнова О. И., Гасимен В. С. // Клини. вестн. — 1996. — № 4. — С. 51—53.
- Воронцов В. Л., Смирнова О. И. // Там же. — 1997. — № 2. — С. 64—67.
- Гершман Д. // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. — М., 1999. — С. 550—570.
- Кириллов Ю. Б., Аристархов В. Г., Паптелеев И. В. // Вестн. хир. — 1994. — № 3—4. — С. 66—68.
- Кучер В. В., Карякин А. М. // Мед. журн. Чувашии. — 1994. — № 2. — С. 29—30.
- Панченкова Л. А., Трошина Е. В., Юркова Т. Н. и др. Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX—XXI. — М., 1999. — С. 39—41.
- Плешков В. Г., Тимофеев Ю. И., Барсуков А. Н. и др. Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Саранск, 1997. — С. 223—225.
- Потин В. В., Юхлова Н. А., Бескровный С. В. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — № 1. — С. 44—48.
- Соснова Е. А., Ларичева И. П. // Акуш. и гин. — 1990. — № 4. — С. 38—42.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины: Пер с англ. — М., 1998. — С. 52—56.
- Эгарт Ф. М., Камалов К. Г., Васильева Е. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 5. — С. 4—7.
- Adlin V. // Am Fam. Physician. — 1998. — Vol. 57, N 4. — P. 776—780.
- Arem R., Patsch W. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150, N 10. — P. 2097—2100.
- Baldini I. M., Vita A., Mauri M. C. et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 21, N 6. — P. 925—935.
- Bals-Pratsch M., Schober O., Hanker J. P. et al. // Zbl. Gynakol. — 1993. — Bd 115, N 1. — S. 18—23.
- Bemben D. A., Hamm R. M., Morgan L. et al. // J. Fam. Pract. — 1994. — Vol. 38, N 6. — P. 583—588.
- Benfari G., Carluccio F., Murgiano S., Lentini A. // An. Otorrinolaringol. Ibero Am. — 1992. — Vol. 19, N 5. — P. 485—491.
- Beyer I. W., Karmali R., Demeester-Mirkine N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1823.
- Busnardo B., Girelli M. E., Rubello D. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1988. — Vol. 11, N 5. — P. 371—374.
- Centanni M., Cesario R., Verallo O. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136, N 6. — P. 581—582.
- Chiovato L., Bassi P., Santini F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, N 6. — P. 1700—1705.
- Conteras P., Generini G., Michelsen H. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1981. — Vol. 53, N 5. — P. 1036—1039.
- Cooper D. S., Halpern R., Wood L. C. et al. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 101, N 1. — P. 18—24.
- Cooper D. S. // Ibid. — 1998. — Vol. 129. — P. 135—138.
- Cushing G. W. // Postgrad. Med. — 1993. — Vol. 94, N 1. — P. 95—97.
- Danese M. D., Powe N. R., Sawin C. T., Ladenson P. W. // J. A. M. A. — 1996. — Vol. 276. — P. 285—292.
- Drinka P. J., Nolten W. E. // Sth. Med. J. — 1990. — Vol. 83, N 11. — P. 1259—1261, 1265.
- Duntas L. H., Papanastasiou L., Mantzou E., Koutras D. A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1999. — Vol. 107, N 6. — P. 356—360.
- Fenzi G., Salvatore D., Riu S. et al. // The Thyroid and Age: Merck European Thyroid Symposium. — Stuttgart, 1998. — P. 305—314.
- Franks S., Murrey M. A., Jequier A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1975. — Vol. 4. — P. 597—607.
- Glinoe D. // Trends Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 9, N 10. — P. 403—411.
- Glinoe D. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 9. — P. 859—864.
- Goulis D. G., Tsimpiris N., Delaroudis S. et al. // Ibid. — P. 583—587.
- Gray R. S., Barsey D. Q., Seth J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 50. — P. 1034—1037.
- Gupta A., Sinha R. S. // J. Assoc. Physicians India. — 1996. — Vol. 44, N 8. — P. 546, 551—553.
- Haggerty J., Stern R. A., Mason G. A. et al. // Am. J. Psychiat. — 1993. — Vol. 150, N 3. — P. 508—510.
- Haggerty J., Prange A. // Annu. Rev. Med. — 1995. — Vol. 46. — P. 37—46.
- Hart I. R. // Hosp. Pract. — 1995. — Vol. 30, N 1. — P. 43—50.
- Hasegawa M., Iino S., Ito K. // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi. — 1990. — Vol. 66, N 3. — P. 207—217.
- Hefland M., Redfern C. C. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 144—158.
- Howland R. H. // J. Clin. Psychiat. — 1993. — Vol. 54, N 2. — P. 47—54.
- Jaeschke R., Guyatt G., Gerstein H. et al. // J. Gen. Intern. Med. — 1996. — Vol. 11. — P. 744—749.
- Joffe R. T., Levitt A. J. // Psychoneuroendocrinology. — 1992. — Vol. 17, N 2—3. — P. 215—221.
- Katevuo K., Valimaki M., Keenen L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 21. — P. 617—621.
- Klein R. Z., Hadow J. E., Faix J. D. et al. // Ibid. — 1991. — Vol. 35, N 1. — P. 41—46.
- Koutras D. A. // Thyroid Int. — 1999. — N 3.
- Kraus R. P., Phoenix E., Edmonds M. W. // J. Clin. Psychiat. — 1997. — Vol. 58, N 6. — P. 266—270.
- Kung A. W. C., Pang R. W. C., Janus E. D. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 445—449.
- Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B. et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1573—1575.
- Laurberg P., Pedersen K. M., Hreidarsson A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 765—769.
- Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7, N 3. — P. 411—414.
- Liening D. A., Duncan N. O., Blakeslee D. B., Smith D. B. // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1990. — Vol. 103, N 1. — P. 10—13.
- Linder N., Davidovitch N., Reichman B. et al. // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 131, N 3. — P. 434—439.
- Liitta-Modignani R., Barantani E., Mazzolari M. et al. // Ann. Ital. Med. Int. — 1991. — Vol. 6, N 4. — P. 420—426.
- Matsuzuka F., Miyauchi A., Katayama S. et al. // Thyroid. — 1993. — Vol. 3, N 2. — P. 93—99.

57. Monzani F., Del Guerra P., Caraccio N. et al. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 71, N 5. — P. 367—371.
58. Muller B., Zulewski H., Huber P. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 15. — P. 964—969.
59. Nordyke R. A., Reppun T. S., Madanay L. D. et al. // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158, N 3. — P. 266—272.
60. Nystrom E., Caidahl K., Fager G. et al. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 29, N 1. — P. 63—75.
61. Pallas D., Koutras D. A., Adamopoulos P. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14, N 9. — P. 743—746.
62. Reinhardt W., Luster M., Rudorff K. H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 14—15.
63. Ross D. S. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 3. — P. 319—326.
64. Ross D. S. // The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text / Eds L. E. Braverman, R. D. Utiger. — 7-th Ed. — Philadelphia, 1996. — P. 1010—1015.
65. Samuels M. H. // Thyroid. — 1998. — Vol. 9. — P. 803—813.
66. Sawin C. T., Castelli W. P., Hershman J. M. et al. // Arch. Intern. Med. — 1985. — Vol. 145, N 8. — P. 1386—1388.
67. Sawin C. T. // Clin. Geriatr. Med. — 1995. — Vol. 11, N 2. — P. 231—238.
68. Staub J. J., Althaus B. U., Engler H. et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 92, N 6. — P. 631—642.
69. Surks M. I., Ocampo E. // Ibid. — 1996. — Vol. 100. — P. 217—223.
70. Szabolcs I., Podoba J., Feldkamp J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 1. — P. 87—92.
71. Tolino A., Nicotra M., Romano L. et al. // Acta Eur. Fertit. — 1991. — Vol. 22, N 5. — P. 275—277.
72. Tunbridge W. M. G., Evered D. C., Hall R. et al. // Clin. Endocrinol. — 1977. — Vol. 7. — P. 481—493.
73. Turner S. L., Tiver K. W., Boyages S. C. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 2. — P. 279—283.
74. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 55—68.
75. Vierhappes H. // Acta Med. Aust. — 1997. — Vol. 24, N 4. — P. 133—135.
76. Wang C., Crapo L. M. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 189—218.
77. Weetman A. P. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 314. — P. 1175—1178.
78. Wesche M. F., Tiel-V-Buul M. M., Smits N. J., Wiersinga W. M. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132, N 1. — P. 86—87.
79. Wiersinga W. M. // Neth. J. Med. — 1995. — Vol. 46, N 4. — P. 197—204.
80. Yuen A. P., Wei W. I., Lam K. H., Ho C. M. // Clin. Otolaryngol. — 1995. — Vol. 20, N 2. — P. 145—149.

Поступила 05.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.441-008.1-02:615.224

Н. Ю. Свириденко, Н. М. Платонова, Н. В. Молащенко

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРИЕМЕ АМИОДАРОНА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Амиодарон (синонимы — кордарон, ангорон, атланзил, кординил, трангорекс) — антиаритмический препарат III класса, был открыт Tondeur и Binon в 1960 г. и с тех пор широко используется для лечения различных видов аритмий. В последнее время интерес к амиодарону вновь возрос. В 90-х годах были проведены многоцентровые исследования (BASIS, PAT, SAMIAT, EMIAT) показавшие, что препарат улучшает отдаленный прогноз и продолжительность жизни больных с некоторыми формами желудочковых и наджелудочковых аритмий [1, 2, 58].

Помимо своего антиаритмического действия, у ряда больных препарат оказывает влияние на функцию щитовидной железы (ЩЖ) [5, 7, 8, 34]. Патогенез этих нарушений не совсем ясен, с чем связаны определенные сложности в наблюдении и лечении больных.

Механизм действия

Амиодарон представляет собой йодированное жирорастворимое производное бензофурана, которое содержит 37% йода (75 мг йода в таблетке по 200 мг). При метаболизме из каждых 200 мг препарата высвобождается примерно 6—9 мг неорганического йода в день, что во много раз превышает его суточную потребность, составляющую 100—150 мкг. Препарат проникает во многие органы и ткани (в печень, легкие, ЩЖ, миокард), но в большей степени накапливается в жировой ткани. Период полувыведения кордарона составляет от 30 дней до 5 мес. R. Rao и соавт. [52] изучали кинетику йода на фоне 6-месячного приема препарата. За это время экскреция йода

с мочой возросла с 0,25 до 7 мкмоль/ммоль креатинина. Клиренс элемента в ЩЖ снизился с 5,93 до 0,5 мл/мин, в то время как уровень неорганического йода в плазме вырос с 0,05 до 2,2 мкмоль/л. Захват йода ЩЖ увеличился с 16 до 54 нмоль/ч через 6 нед терапии, через 24 нед он несколько снизился (32 нмоль/ч), но оставался выше нормы.

Механизм антиаритмического действия. Амиодарон, принадлежащий к III классу по классификации Вогана—Вильямса, обладает свойствами практически всех классов антиаритмиков [1, 4, 11]. Антиаритмической активностью, помимо самого препарата, по-видимому, обладает продукт его диэтилирования *in vivo* [58]. При изучении влияния амиодарона на гемодинамику отмечено, что его длительный прием вызывает постепенное урежение ЧСС, уменьшение общего периферического сопротивления; ударный объем левого желудочка и сердечный выброс существенно не изменяются, артериальное давление (АД) имеет тенденцию к снижению. Гемодинамические эффекты амиодарона обусловлены его прямым сосудорасширяющим и антиадренергическим действием (он способен неконкурентно ингибировать α - и β -адренорецепторы) [4, 5]. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, которая часто сочетается с различными аритмиями, длительная терапия амиодароном не вызывает дальнейшего ухудшения сократительной функции левого желудочка. Электрофизиологические эффекты препарата следующие: удлинение потенциала действия кардиомиоцитов за счет блокады калиевых каналов и соответственно увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, проводящей системы Гиса—Пурки-